



TITLE:

# 男性更年期外来受診者62例の臨床的検討

AUTHOR(S):

堀, 靖英; 西井, 正彦; 舩井, 覚; 吉尾, 裕子; 長谷川, 嘉弘; 神田, 英輝; 山田, 泰司; 有馬, 公伸; 杉村, 芳樹

CITATION:

堀, 靖英 ...[et al]. 男性更年期外来受診者62例の臨床的検討. 泌尿器科紀要 2013, 59(8): 491-495

ISSUE DATE:

2013-08

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/178388>

RIGHT:

許諾条件により本文は2014-09-01に公開

## 男性更年期外来受診者62例の臨床的検討

堀 靖英, 西井 正彦, 舩井 寛  
吉尾 裕子, 長谷川嘉弘, 神田 英輝  
山田 泰司, 有馬 公伸, 杉村 芳樹  
三重大学大学院医学系研究科泌尿器外科

### CLINICAL STUDY OF 62 PATIENTS WITH SYMPTOMS OF MALE CLIMACTERIUM

Yasuhide HORI, Masahiko NISHII, Satoru MASUI,  
Yuko YOSHIO, Yoshihiro HASEGAWA, Hideki KANDA,  
Yasushi YAMADA, Kiminobu ARIMA and Yoshiki SUGIMURA  
*The Department of Nephro-Urologic Surgery and Andrology,  
Mie University Graduate School of Medicine*

We prospectively reviewed the records of 62 patients who had sought evaluation at our hospital with a chief complaint of male climacteric symptoms. Late-onset hypogonadism (LOH)-related symptoms were evaluated during the initial visit based on the Aging Males' Symptoms (AMS) score, International Index of Erectile Function (IIEF)-5 score, and Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D). Laboratory and endocrinologic testing, including the free testosterone (FT) level, was performed with blood samples collected before 10:00 am. The AMS psychological and CES-D scores in patients with a FT >8.5 pg/ml were significantly higher than those in patients with a FT ≤8.5 pg/ml. The study included 32 patients who were diagnosed with LOH (FT ≤8.5 pg/ml) and treated with androgen replacement therapy (ART). The total, somatic, psychological, and sexual scores of the AMS were significantly decreased after the third intramuscular administration of testosterone enanthate; there were no serious complications. Because a significant proportion of depressed patients may be amongst the patients with aging male's symptoms, it is important to consider depression in the exclusion diagnosis during a clinical examination for LOH.

(Hinyokika Kiyo 59 : 491-495, 2013)

**Key words :** Late-onset hypogonadism, Androgen replacement therapy, Depression

#### 緒 言

近年、低アンドロゲン状態が様々な身体機能の低下を惹起するという疾患概念が、加齢男性性腺機能低下症候群 late-onset hypogonadism (以下、LOH 症候群) として認識されている。本邦においても、「加齢男性性腺機能低下症候群 (LOH 症候群) 診療の手引き」が作成され、アンドロゲン補充療法 androgen replacement therapy (以下 ART) を中心とした治療法が確立されつつある。

今回、われわれは当院の男性更年期外来を受診した62例について、その臨床的背景を解析し、ART の治療成績を報告する。

#### 目 的

男性更年期外来受診者の臨床的背景および、ART による症状、臨床パラメーターの変化を解析し、ART の有効性を検証する。

#### 対 象 ・ 方 法

自身が男性更年期、LOH 症候群であることを疑い、2009年5月から2012年12月までに当科を受診した62例を対象とした。

初診時に Heinemann の Aging Males' symptoms (以下 AMS) スコア<sup>1,2)</sup>、International Index of Erectile Function-5 (以下 IIEF-5) スコア<sup>3)</sup>、抑うつ状態自己評価尺度 Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (以下 CES-D)<sup>4)</sup> の問診票による評価を行い、午前10時までに遊離テストステロン Free Testosterone (以下 FT) を含めた採血を行った。原則として、初診時にテストステロン製剤の投与は行わず、採血結果を確認後、ART として、テストステロンエナント酸エステル<sup>5)</sup>の臀部筋肉内注射を開始した。投与は 125 mg 製剤を3週間ごとに3回行い、3回目の投与終了後に再度、問診と採血を行い、以後の治療方針を決定した。臨床検査値異常がなく、ART の継続を希望する場合は、2～3週間ごとの投与を、3～6カ月間継続した。

ART 適応外で, CES-D が高値 (特に26点以上の場合) であった症例のうち, 精神科への受診歴がない症例には, 精神科への受診を奨励した. また, 精神科通院中の症例に ART を開始する場合は, 精神科医の投薬を自己判断で中止することのない様に informed consent のうえ, ART を開始した.

LOH 症候群の診断, 治療は, 一貫して一名の医師が担当した. 血清 PSA, 血清ヘモグロビン値などの臨床検査値の統計学的有意差検定には Paired t-test を, 質問票に関する検定には, Wilcoxon signed-ranks test を用いた.

## 結 果

2009年5月から2012年12月までに, 62名が LOH 症候群を疑う主訴で当科を受診した. 年齢別の内訳は,

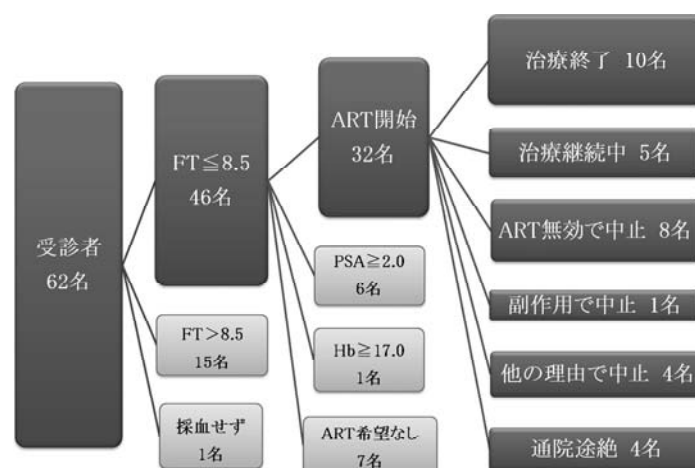
30歳代 2 例 (3.2%), 40歳代が21例 (33.9%), 50歳代が23例 (37.1%), 60歳代が9 例 (14.5%), 70歳以上が7 例 (11.3%) であった.

62例のうち, FT  $\leq 8.5$  pg/ml の症例 (以下 FT  $\leq 8.5$  群) は46例 (74.2%), FT  $> 8.5$  pg/ml の症例 (以下 FT  $> 8.5$  群) は15例 (24.2%) であった. 1 例は採血を希望しなかった. FT  $> 8.5$  群は, FT  $\leq 8.5$  群と比較して, 年齢が若く, AMS の心理スコアと CES-D が有意に高かった. 採血項目では, FT のほか, 総テストステロン total testosterone (以下 TT), 血清ヘモグロビン (以下 Hb) が有意に高かった. 当科受診に先立つ精神科への受診率は, FT  $> 8.5$  群で 80.0%, FT  $\leq 8.5$  群で65.2%であった (Table 1).

FT  $\leq 8.5$  群の46例のうち, 6 例が前立腺特異抗原 prostate specific antigen (以下 PSA)  $> 2.0$  ng/ml, 1 例

**Table 1.** Clinical characteristics of patients at the initial visit

| FT                 | $> 8.5$ pg/ml   | $\leq 8.5$ pg/ml | P 値       |
|--------------------|-----------------|------------------|-----------|
| 症例数                | 15              | 46               | —         |
| 年齢                 | 45.1 $\pm$ 4.1  | 56.8 $\pm$ 9.6   | $< 0.001$ |
| AMS : 身体スコア        | 22.2 $\pm$ 7.1  | 21.7 $\pm$ 4.9   | 0.816     |
| AMS : 心理スコア        | 18.2 $\pm$ 4.5  | 14.7 $\pm$ 5.0   | 0.023     |
| AMS : 性機能スコア       | 15.2 $\pm$ 4.3  | 18.1 $\pm$ 4.3   | 0.041     |
| AMS : 総合点          | 55.8 $\pm$ 14.5 | 54.5 $\pm$ 12.4  | 0.783     |
| IEF-5              | 10.4 $\pm$ 5.7  | 6.8 $\pm$ 5.5    | 0.069     |
| CES-D              | 31.8 $\pm$ 10.2 | 20.8 $\pm$ 7.4   | 0.045     |
| 精神科受診の既往           | 12/15例 (80.0%)  | 30/46例 (65.2%)   |           |
| フリーテストステロン (pg/ml) | 11.7 $\pm$ 3.6  | 5.5 $\pm$ 1.6    | $< 0.001$ |
| 総テストステロン (ng/ml)   | 5.6 $\pm$ 1.6   | 3.8 $\pm$ 1.6    | 0.001     |
| PSA (ng/ml)        | 0.9 $\pm$ 0.5   | 1.1 $\pm$ 1.0    | 0.343     |
| 血清ヘモグロビン (g/dl)    | 15.5 $\pm$ 1.2  | 14.7 $\pm$ 1.2   | 0.031     |
| 総コレステロール (mg/ml)   | 210 $\pm$ 41    | 206 $\pm$ 35     | 0.697     |
| LH (mIU/ml)        | 3.8 $\pm$ 1.6   | 4.4 $\pm$ 4.9    | 0.480     |
| FSH (mIU/ml)       | 6.0 $\pm$ 3.6   | 9.8 $\pm$ 12.5   | 0.076     |
| プロラクチン (ng/ml)     | 13.9 $\pm$ 13.9 | 15.4 $\pm$ 18.2  | 0.733     |



**Fig. 1.** The clinical course of 62 patients.

が  $Hb > 17.0$  g/dl で ART の適応外と考えられた。ART の適応と考えられた39例のうち, 7例は ART を希望せず, 32例に ART を開始した。32例のうち15例 (46.9%) は, 自覚症状の改善が見られ, 治療を終了, 或いは現在も継続中である。13例 (40.6%) は, 自覚症状の改善を認めないなどの理由で ART を中断した。3カ月目の時点で ART 無効で1例, 通院途絶で1例の治療を終了した。来院が途絶し, 経過不明の症例が4例 (12.5%) あった (Fig. 1)。

1例が頭痛にて ART を中断したが, 排尿困難, 多血症や肝機能障害などの臨床検査値異常で ART を中断した症例はなかった。

3カ月以上の ART を継続した18例を評価すると, AMS スコアは, 身体, 心理, 性機能, 合計のすべてで3回目の投与終了後より, 有意に改善した。IIEF-5 スコアは, 6カ月目で有意に改善した。採血項目では,  $Hb$  のみ, 6カ月目で有意な上昇がみられた。TT, PSA, 総コレステロール, HDL コレステロール, LDL コレステロール, GPT,  $\gamma$ GTP, 甲状腺刺激ホルモン TSH, 黄体形成ホルモン LH, 卵胞刺激ホルモン FSH, プロラクチン PRL に, 有意な変化は見られなかった (Fig. 2)。

## 考 察

LOH 症候群に対する治療は, アンドロゲン低下に起因する特徴的な症状を, アンドロゲン補充により緩和させ, QOL を維持させることであり, 本邦では  $FT \leq 8.5$  pg/ml が LOH 症候群における ART 介入基準とされている<sup>5)</sup>。一方, 診療現場を訪れる患者の病態は複雑で, 一様にアンドロゲン低下のみで, その病態を説明できないことも多い。更年期でも比較的年齢が若い患者では, ストレス性心身症状の患者が多く, 後期更年期から熟年期では, 主としてアンドロゲン減退症状が前面に出る場合が多いとされている<sup>6)</sup>。

本検討では, 初診時の採血で  $FT > 8.5$  の症例がおよそ 1/4 を占めた。これらの症例は, 若年で, AMS 心理スコア, CES-D の点数が高く, テストステロン欠乏による抑うつ症状より, うつ病などのより深刻な病態が存在する可能性が高いことが示唆された。本邦では, 近年は増加の傾向が見られるものの, うつ病患者の精神科受診率は, 2割に満たないほど低いことが報告されている<sup>7,8)</sup>。未診断, 未治療のうつ病は重症化, 遷延しやすく, プライマリケア医による, うつ病の可能性の把握と, 精神科への誘導は重要である<sup>9)</sup>。

当科では, 初診時, うつ病の鑑別に CES-D を用い

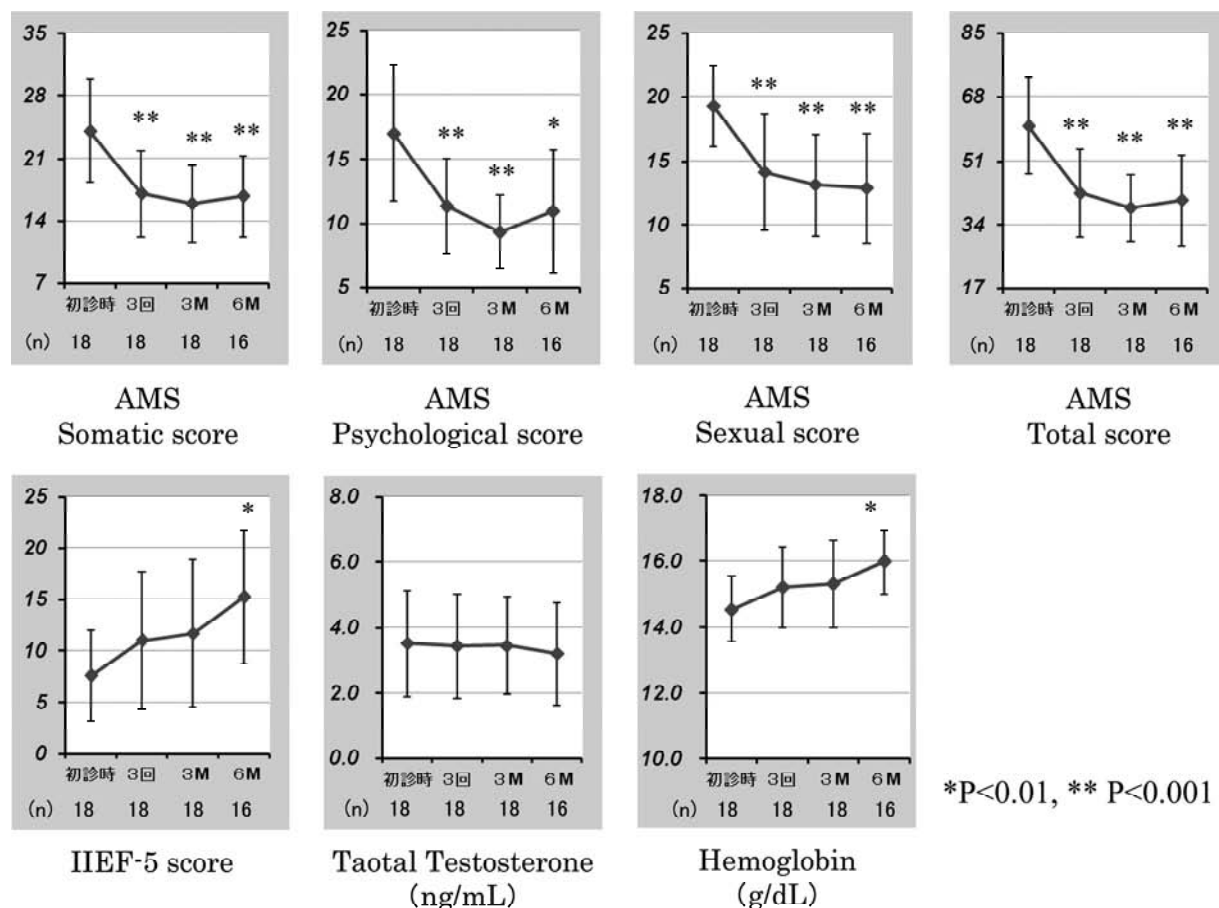


Fig. 2. Time-course change of AMS score, IIEF-5 score and laboratory parameters of patients continuing androgen replacement therapy (ART).

ている。CES-D は、うつ病の発見を目的として、米  
国国立精神保健研究所により開発された自己評価尺度  
で、臨床的有用性が確認されている<sup>10)</sup>。16点以上で、  
気分障害と診断されるが、本邦では16点の区分はやや  
低いとの指摘<sup>11)</sup>や、26点以上を区分点とすると感度、  
特異度が最も優れるとする報告<sup>12)</sup>がある。今野らは、  
本邦における16点以上の割合は29.6%、26点以上の割  
合は6.7%と報告し、男性の身体愁訴は女性と比べ、  
うつ病との関連がより強いと推測している<sup>13)</sup>。当科  
受診者の精神科受診率は高率であったが、症状が改善  
しないなどの理由で、精神科への通院が途絶している  
症例も多く見られた。現段階では、テストステロン補  
充のうつ病への効果は証明されておらず<sup>14)</sup>、男性更  
年期外来を受診する男性に対しても、うつ病と、その  
治療が適切に行われていない可能性を常に念頭に置  
き、対応すべきである。

LOH 症候群に対する ART により、3 回目の投与  
終了後から、身体、心理、性機能、合計とすべての  
AMS スコアが有意に低下した。ART の有効性につい  
ては、Yamaguchi らが、6 カ月以上の ART を施行し  
た56例を解析し、AMS の合計スコアと心理スコアの  
有意な改善と、ART に伴う有害事象の発生がなかつ  
たことを報告している<sup>15)</sup>。また、谷口らは、健康関  
連 QOL の一般的指標である SF-36 を用い、ART が  
治療初期から、QOL を改善することを報告してお  
り<sup>16)</sup>、ART による QOL 改善は複数の検討から証明  
されている。採血項目では、ART は、Hb 値を増加  
させるものの、総コレステロール値、HDL コレステ  
ロール値、GPT や $\gamma$ GTP などへは、影響しないこと  
が示されており<sup>15,17)</sup>、これらの結果は、本検討でも  
同様で、重篤な合併症なく、ART が施行可能である  
ことが示された。

われわれは、60歳代で男性更年期外来初診の1例  
で、PSA が4.0 ng/ml 以上であったことをきっかけ  
に、前立腺癌と診断された症例を経験した。ART に  
よる前立腺癌発症のリスク増大は、証明されておら  
ず、6 カ月間の ART が前立腺組織の変化や、遺伝子  
発現、前立腺癌発症の確率などに影響を及ぼさないこ  
とが、無作為化臨床試験により報告されている<sup>18,19)</sup>。  
LOH 症候群の社会的認知度、QOL 追求の高まりを  
背景として、男性更年期外来には高齢者の受診も増え  
ており、高齢者の ART の適応を評価する際には、前  
立腺肥大症や潜在的な前立腺癌の鑑別診断も、慎重に  
行わなければならないと思われる。

## 結 語

当科での更年期外来受診者の臨床的背景と、LOH  
治療成績を報告した。ART による QOL の改善は、  
早期から確認され、重篤な有害事象の発生はみられな

かった。

診断時は、CES-D などの指標も参考にしたうつ病  
の鑑別が重要であると考えられた。

## 文 献

- 1) Heinemann LAJ, Zimmermann T, Vermeulen A, et al.: A new 'aging male's symptoms' rating scale. *Aging Male* **2**: 105-114, 1999
- 2) Heinemann LAJ, Saad F, Zimmermann T, et al.: The Aging Male's Symptoms (AMS) scale: update and compilation of international versions. *Health Qual Life Outcomes* **1**: 77, 2003
- 3) Rosen RC, Riley A, Wagner G, et al.: The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology* **49**: 822-830, 1997
- 4) Radloff LS: The CES-D Scale: a self-report depression scale for research in the general population. *Psychological Measurement* **3**: 385-401, 1997
- 5) 日本泌尿器科学会・日本 Men's Health 医学会「LOH 症候群診療ガイドライン」検討ワーキング委員会: 加齢男性性腺機能低下症候群 (LOH 症候群) 診療の手引き. 東京: じほう, 2007
- 6) 日本泌尿器科学会編: 卒後・生涯教育テキスト. Vol 17 第4章 加齢男性性腺機能低下症候群 (LOH) 症候群の概念と定義. 74-75, 2012
- 7) 川上憲人: 疫学 世界のうつ病, 日本のうつ病 疫学研究の現在. 医学のあゆみ別冊最新うつ病のすべて. 42-46, 2010
- 8) 川上憲人: こころの健康についての疫学調査に関する研究 総括研究報告書2006年
- 9) 日本生物学的精神医学会うつ病対策ワーキンググループ: うつ病対策の総合的提言. 日生物精医会誌 **21**: 155-177, 2010
- 10) 島 悟, 鹿野達男, 北村俊則: 新しい抑うつ性自己評価尺度について. 精神医 **27**: 717-723, 1985
- 11) Nagase Y, Uchiyama M, Kaneita Y, et al.: Coping strategies and their correlates with depression in the Japanese general population. *Psychiat Res* **168**: 57-66, 2009
- 12) Vazquez FL, Blanco V and Lopez M: An adaptation of the Center for Epidemiology Studies Depression Scale for use in non-psychiatric Spanish populations. *Psychiat Res* **149**: 247-252, 2007
- 13) 今野千聖, 鈴木正泰, 大暮公一, ほか: 日本在住一般成人の抑うつ症状と身体愁訴. 日本女性心身医学会雑誌 **15**: 228-236, 2010
- 14) Amore M, Innamorati M, Costi S, et al.: Partial androgen deficiency, depression, and testosterone supplementation in aging men. *Int J Endocrinol Epub*, 2012 Jun 7
- 15) Yamaguchi K, Ishikawa T, Chiba K, et al.: Assessment of possible effect for testosterone replacement therapy in men with symptomatic late-onset hypogonadism. *Andrologia* **43**: 52-56, 2011



- 16) 谷口久哲, 河 源, 木下秀文, ほか : LOH 症候群患者に対するアンドロゲン補充療法が QOL に及ぼす影響に関する検討. 泌尿紀要 **55** : 741-744, 2009
- 17) Tsujimura A, Takada S, Matsuoka Y, et al. : Is discontinuation of hormone replacement therapy possible for patients with late-onset hypogonadism? Int J Urol **15** : 625-629, 2008
- 18) Isbarn H, Pinthus JH, Marks LS, et al. : Testosterone and prostate cancer; revisiting old paradigms. Eur Urol **56** : 48-56, 2009
- 19) Marks LS, Mazer NA, Mostaghel E, et al. : Effect of testosterone replacement therapy on prostate tissue in men with late-onset hypogonadism: a randomized controlled trial. JAMA **296** : 2351-2361, 2006

(Received on January 16, 2013)

(Accepted on March 27, 2013)